

DELPHION

56446-2006646-10361



Log Out Work Files Saved Searches

RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHION

My Account

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent

Help

The Delphion Integrated View: INPADOC Record

Get Now: ☒ PDF | [File History](#) | [Other choices](#)

Tools: Add to Work File:

Create new Work File

Add

View: Jump to:

Top

Email this to a friend

Title: JP63500004T2:

Country: JP Japan

Kind: T2 Publ. unexam. Pat. Appl. based on Internat. Appl. i

Inventor: see Assignee

Assignee: None

Published / Filed: 1988-01-07 / 1986-06-10

Application Number: JP1986000503306

IPC Code: Advanced: C12N 9/78; C12P 13/02; C12P 13/04; C12P 13/06; C12P 13/08; C12P 41/00;

Core: C12P 13/00; more...
IPC-7: C12P 13/04; C12P 41/00;

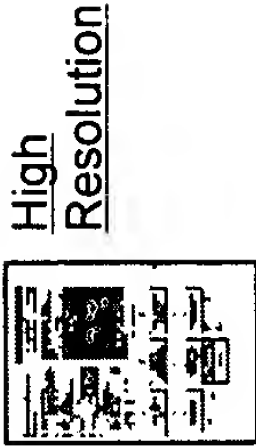
ECLA Code: None

Priority Number: 1986-06-10 WO1986DK0000061
1985-06-11 DK1985000002616

INPADOC None Get Now: [Family Legal Status Report](#)
Legal Status: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE AU EP JP US
Designated Country:

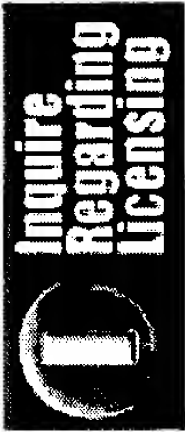
Family:

PDF	Publication	Pub. Date	Filed	Title
<input checked="" type="checkbox"/>	WO8607386A1	1986-12-18	1986-06-10	PROCESS FOR PREPARING OPTICALLY ACTIVE, ORGANIC COMPOUNDS
<input checked="" type="checkbox"/>	JP63500004T2	1988-01-07	1986-06-10	

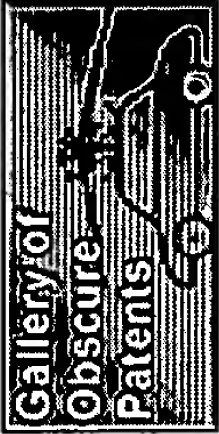
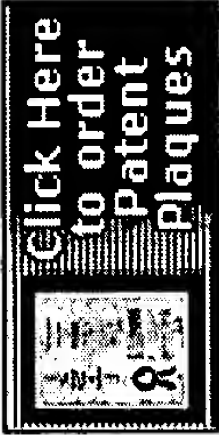


<input checked="" type="checkbox"/>	EP0228392A1	1987-07-15	1986-06-10	PROCESS FOR PREPARING OPTICALLY ACTIVE, ORGANIC COMPOUNDS
<input checked="" type="checkbox"/>	DK0261685A0	1985-06-11	1985-06-11	FREMANGSMAADE TIL FREMSTILLING AF OPTISK AKTIVE, ORGANISKE FORBINDELSER
<input checked="" type="checkbox"/>	DK0261685A	1986-12-12	1985-06-11	FREMANGSMAADE TIL FREMSTILLING AF OPTISK AKTIVE, ORGANISKE FORBINDELSER
<input checked="" type="checkbox"/>	AU5965286A1	1987-01-07	1986-06-10	PROCESS FOR PREPARING OPTICALLY ACTIVE ORGANIC COMPOUNDS
6 family members shown above				

Other Abstract Info:



CHEMABS 107(23)216168M DERABS C86-346609



Nominate this for the Gallery...



Subscriptions | Web Seminars | Privacy | Terms & Conditions | Site Map | Contact Us | Help

Copyright © 1997-2007 The Thomson Corporation

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

昭63-500004

⑬ 公表 昭和63年(1988)1月7日

⑭ Int. Cl.⁴
C 12 P 41/00
// C 12 P 13/04

識別記号

庁内整理番号
7823-4B

審査請求 未請求
予備審査請求 未請求

部門(区分) 1(1)

(全5頁)

⑮ 発明の名称 光学活性な有機化合物の調整方法

⑯ 特 願 昭61-503306

⑰ 出 願 昭61(1986)6月10日

⑱ 翻訳文提出日 昭62(1987)2月10日

⑲ 国際出願 PCT/DK86/00061

⑳ 国際公開番号 WO86/07386

㉑ 国際公開日 昭61(1986)12月18日

優先権主張 ㉒ 1985年6月11日 ㉓ デンマーク(DK) ㉔ 2616/85

㉕ 発 明 者 ゴドフレッドセン スベン エ デンマーク、デーコー-3500 ベールレセ、スメダガデ、15ペー
リック

㉖ 発 明 者 アンドレセン オト デンマーク、デーコー-3600 ステンレセ、ステンレセバイ、5

㉗ 出 願 人 ノボ インダストリ アクティ デンマーク、デーコー-2880 バグスバエルト ノボ アレ (番
ーゼルスカブ 地なし)

㉘ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

㉙ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特
許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), SE(広域特許), US

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1. 対応するアミノニトリルの鏡像異性混合物の溶液を鏡像異性選択的なニトリラーゼで処理し、続いて生成する光学活性なアミノ酸又はアミノ酸アミドを回収することから成るアミノ酸又はアミノ酸アミドの調製方法。

2. 一般式1:



(ここで、Rはインドリル;ベンジル;ベンジロキシ;ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ハロゲン、フェニル、フェノキシ、ベンジル又は低級アルキルチオで置換されていてもよい低級アルキル;又はヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、カルボキシ又は低級アルコキシから成る置換基群の1又は2以上で置換されていてもよいフェニルを表し;更にXはヒドロキシ又はアミノ;又はそれらの塩を表す)

で表わされる光学活性なアミノ酸又はアミノ酸アミドを調製することを特徴とする請求の範囲第1項に記載の方法。

3. L-立体配置のアミノ酸又はアミノ酸アミドを調製することを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項に記載の方法。

4. 少なくとも25%過剰の鏡像異性のアミノ酸又はアミノ酸アミドを調製することを特徴とする先行する請求の範囲のいずれかに記載の方法。

5. 約6から約13までのpH値で処理を行うことを特徴とする先行する請求の範囲のいずれかに記載の方法。

6. 変換をアミノニトリルラセマーゼの存在下に行うことを特徴とする先行する請求の範囲のいずれかに記載の方法。

7. 約20から約45℃、好ましくは約37℃の反応温度を使用することを特徴とする先行する請求の範囲のいずれかに記載の方法。

8. 変換を、アルコール、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド又はヘキサメチルフォスフォラストリアミドを含んでいてもよい水性媒体中で行うことを特徴とする先行する請求の範囲のいずれかに記載の方法。

9. 微生物起源、好ましくはバクテリア起源のニトリラーゼを使用することを特徴とする先行する請求の範囲のいずれかに記載の方法。

10. ナショナル・コレクション・オブ・インダストリアル・バクテリア(NCIB)にNCIB番号12256で寄託した株番号311又はその突然変異体の培養で得られるアミノニトリル・ヒドロターゼの酵素的性質と実質的に同一の酵素的性質を有するアミノニトリル・ヒドロターゼを使用することを特徴とする請求の範囲第9項に記載の方法。

11. アミノニトリルを対応する光学活性なアミノ酸又はアミノ酸アミドへ変換するための鏡像異性選択的なニトリラーゼの使用法。

明 細 書

光学活性な有機化合物の調製方法

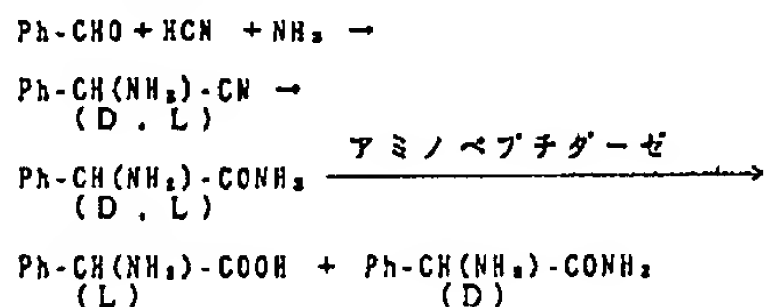
発明の背景

本発明は、光学活性なアミノ酸の調製方法に関する。更に詳しくは、本発明は、アミノ酸のアミノニトリル類似体の鏡像異性混合物の水溶液を鏡像異性選択的なニトリラーゼで処理し、その後生成する光学活性アミノ酸又はアミノ酸アミドを回収することから成る、光学活性なアミノ酸又はアミノ酸アミドの単一の鏡像異性体を調製する方法に関する。

光学活性のアミノ酸は工業的に大きな興味のある有機化合物のクラスを構成する。従って天然に産出するアミノ酸は食物や食料添加物として大きなスケールで工業的に適用され、近年では天然に見出されず後に非天然性アミノ酸として参照するいくつかのアミノ酸が、例えば種々の薬学的組成物の構成成分や光学活性化合物の有機合成のための中間体としての幅広い用途が見出されている。

それらの分子構造に起因して、多くのアミノ酸はアミノ酸分子のいわゆる光学異性に関連して異なる2つの固有の形態で存在することができる。分子レベルでは他の鏡像であるこれら2つの形態のアミノ酸は通常アミノ酸のD-体及びL-体として表示される。天然に見出される多くのアミノ酸はL-立体配置であり従って、対応するD-体又は異性体は生体細胞により代謝されることができず通常の細胞代謝及び細胞

例が米国特許明細書第 4,080,259号及び第 3,971,700号に記載されている。これらの特許に開示された方法は次のスキーム1のように例示することができる。



ここで、Phは例えばフェニルを示す。

示されているように、酵素つまりアミノ酸アミダーゼ、いわゆるアミノペプチダーゼはアミノ酸アミドを対応するアミノ酸に変換するために利用される。スキーム1から分かるように、例示した方法で利用されるアミノ酸アミドは、光学活性のない出発物質からアミノ酸ニトリルのラセミ体を経由して入手され、その結果は該方法で利用されたアミノ酸アミドはラセミ体混合物である。しかし該方法で利用された酵素は光学異性であり、従ってアミノ酸アミドの2つの異性体を識別することができる。その結果、アミノペプチダーゼで触媒される反応の経路中で発生するアミノ酸はL-立体配置で、一方酵素的変換が終了した後の反応混合物中の残るアミノ酸アミドはD-立体配置である。これら2つの化学的に別個の種類の化合物は従来法に従って分離することができ、このようにして得られる鏡像異性的に純粋なアミノ酸アミドは続いて化学的手段で加水分解して光学的に純粋なD-アミノ酸を

機能を増進するので、食物や食料添加物として使用されるアミノ酸もしー立体配置であることが必須である。しかしD-アミノ酸のこの能力は、例えばその活性が分子構造中の天然にない光学異性の残基による又は残基により高められる、薬学的に活性な化合物中への天然にないアミノ酸の異性体を組み入れることにより役立てて利用することができる。このような場合には、天然に存在する立体配置を有する分子種の存在はこのような場合に問題の化合物の生物活性に有害な効果を及ぼすので、天然にない立体配置のアミノ酸のみを使用することが必須である。

天然及び天然にないアミノ酸の広い用途のため、一般に幅広い種類のアミノ酸の工業的適用のための光学的に純粋なつまり鏡像異性的に純粋な天然及び天然にない立体配置を利用できることが高度に望まれており、一方逆にD-体とL-体の混合物であるいわゆるラセミ体は限定された工業的興味しかない。

アミノ酸の調製において1つの鏡像異性体を過剰に供給するという希望は、このような化合物の工業的生産に現在使用される方法中に反映されている。微生物の性質に起因して天然の立体配置のアミノ酸を単独に生産することになる微生物醗酵により、食物及び食料添加物として使用される多くのアミノ酸が生産される。更に微生物又は他の生体から誘導される酵素も、このような場合、適用された酵素の光学異性からその光学異性を誘導するアミノ酸の生産に使用されてきた。

光学活性なアミノ酸の調製に使用されてきた酵素的方法の

与える。従って上記米国特許明細書に開示された方法は、光学的に純粋なL-及びD-アミノ酸の調製のための手段としての役割を果たす。

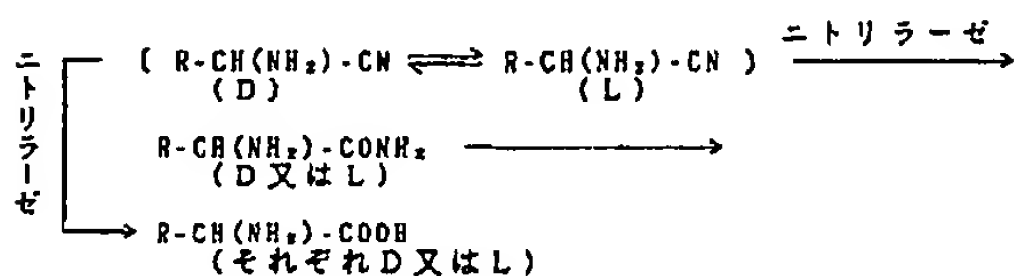
アミノニトリルを対応するアミノ酸アミドに変換するための酵素の使用は実行可能であるが、化学的加水分解と比較して利点を提供しない。ジャラゲス(Jallageas)と共同研究者によりアドバンシーズ・イン・バイオケミカル・エンジニアリング、14、(1980)1-32、に記載されているように、アミノニトリルの酵素的変換はD-アミノ酸とL-アミノ酸の混合物を与えることになる。従ってこの酵素的方法は、アミノニトリルの化学的変換の欠点、つまりラセミ体が出発物質の半分のみが反応の経路中で発生するD-アミノ酸アミドから分離されなければならない所望のアミノ酸に変換されるという欠点に類似した欠点を被ることになる。

発明の概要

本発明方法は、アミノニトリルの2つの鏡像異性体の1つを対応するアミノ酸又はアミノ酸アミドへ優先的に変換するニトリラーゼを使用して、アミノニトリルの対応するアミノ酸又はアミノ酸アミドへの変換を行うことを特徴としている。

本発明方法は、鏡像異性選択的なニトリラーゼが、ラセミ体アミノニトリルから、1つの鏡像異性体を過剰に含むアミノ酸又はアミノ酸アミドを生成する役割を果たす条件下で、見出され使用されることができるという驚くべき観察に基づくものである。所望の化合物のみを得ることが好ましいにも

かわらず、通常は所望の化合物を過剰に含む混合物が得られる。本発明の本質的な特徴は次のスキームⅡに例示される。



ここでRは下記に定義する通りである。

示されているように、出発物質として使用されるアミノニトリルは、アミノニトリルのD-及びL-体の、例えば等量の混合物の形態で存在する。しかしながら本発明方法に従って適用されるニトリラーゼは、2つの鏡像異性体の1つを優先的に対応するアミノ酸アミド又は、直接対応するアミノ酸のいずれかへ変換する。その結果、酵素的変換で得られる反応混合物は2つの鏡像異性体の1つ、つまりアミノ酸又はアミノ酸アミドを過剰に含む。スキームⅡでも示したように、アミノニトリルの1つの鏡像異性体の他の鏡像異性体への変換は、アミノニトリルの鏡像異性体のうちの1つの酵素的優先的変換と同時に起こるため、本発明によるアミノニトリルの全ラセミ体混合物は、アミノ酸又はアミノ酸アミドの1つの鏡像異性体を過剰に含む反応混合物へ変換されることができ。

本発明方法による調製できる化合物は一般的に：



6.5との間、好ましくは2.0と4.5との間、最も好ましくは約3.7で行うことができる。望むならば、反応物の溶解度を増加させるために有機溶媒を利用することができ、そのような溶媒は例えばエタノール、メタノール、イソプロパノール又はターシャリーブタノールのようなアルコールであり、又はジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド又はヘキサメチルフェススエラストリアミドのような有機溶媒である。該反応は、反応物の懸濁物又は例えば水とヘキササン又はシクロヘキサンのような炭化水素のような2つの混合しない溶媒を使用する2相系で行うことができる。

本発明方法に適用されるニトリラーゼは、精製した酵素、粗酵素溶液、所望の活性を示す微生物細胞又は細胞のホモジネートであってもよい。必要ならば、固定された状態又は化学的に修飾された形態の酵素を使用して、利用された反応条件下で適用された酵素の良好な安定性と反応性を確保してもよい。

本発明方法は、2つの鏡像異性体の1つを本酵素的方法の出発物質として使用されるアミノニトリルの2つの鏡像異性体の他のものへの迅速な相互変換を確保するために中性又はアルカリ性pH値で行うことができる。この相互変換は7未満のpH値でも起こることができ、又はそれはアミノニトリルラセマーゼを適用することにより確保することができる。それゆえ優先的なpH値は約6から約13である。

上述した通り、本発明方法で使用されるニトリラーゼは、

で表わすことができる：ここで、Rはインドリル；ベンジル；ベンジロキシ；ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ハロゲン、フェニル、フェノキシ、ベンジル又は低級アルキルチオで置換されているもよい低級アルキル；又はヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、カルボキシ又は低級アルコキシから成る置換基群の1又は2以上で置換されているもよいフェニルを表し；Xはヒドロキシ又はアミノ；又はそれらの塩を表している。

それゆえに、出発物質は一般式Ⅱ：



のアミノニトリルであり、ここでRは上記で定義した通り、又はその塩である。

Rと示されている置換基の例は次の通りである。メチル、イソプロピル、セカンダリーブチル、フェニル、p-ヒドロキシフェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、メルカプトメチル、メチルチオメチル、ベンジロキシ及びフェノキシメチル。好ましくはRは、ヒドロキシ、アミノ及び/又は低級アルコキシから成る群の1又はそれ以上で置換されているもよいインドリル又はベンジルである。

ここで低級アルキルという語は、8未満、好ましくは5未満の炭素原子を含むアルキルを示している。同様に低級アルコキシは8未満、好ましくは5未満の炭素原子を含んでいる。

本発明による酵素的方法は、例えば反応混合物のpH値及び温度をコントロールしながら水溶液中のニトリラーゼとアミノニトリルの混合物を攪拌することによるバッチ式方法により行うことができる。反応温度は、反応媒体の凝固点と約

アミノニトリルの2つの鏡像異性体に対して異なった活性を示す酵素である。通常本発明方法により調製されるアミノ酸又はアミノ酸アミドは2つの鏡像異性体の1つを大過剰に含むことが望ましいため、好ましくは、これらの鏡像異性体の1つに対して強い選択性を示すニトリラーゼを使用する。本発明の好ましい態様では、アミノ酸又はアミノ酸アミドの2つの鏡像異性体の1つは25%を超える過剰度とする。従って与えられたアミノニトリルの変換に使用する前に、ニトリラーゼを試験することが好ましい。この試験は例えば、問題のアミノニトリルを酵素調製液に露出し、続いてアミノニトリルの少量を変換後生成するアミノ酸アミド及び/又はアミノ酸を例えば高圧液体クロマトグラフィーにより単離し、そして単離された化合物の光学純度を分析することにより行うことができる。好ましくは、この試験は適用されるアミノニトリルの種々の変換度で行われる。

本発明方法で使用される酵素は、微生物、植物又は動物から単離することができる。しかし好ましくは、バクテリア、菌又は他の微生物のような微生物起源の酵素を利用する。

ニトリラーゼを生産するための微生物種の例は次の通りである。ブソイドモナス、グルコノバクテリア、アセトバクテリア、アクロモバクテリア、アシネトバクテリア、シトロバクテリア、エントロバクテリア、エルウィニア、エシェリヒア、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、イエルシニア、アエロモナス、ビブリオ、スタフィロコックス、ステプトコックス、クロストリジウム、ルーコノストック、セルロモナス、ミクロバクテリ

ウム、プロビオニバクテリウム、ミコバクテリウム、ストレプトミセス、チャエトメラ、セプトリア、ディプロディア、フォーマ、コノチリウム、ミロセシウム、ペスタロチア、メランコニウム、エビコクム、ペニシリウム、アスペルギルス、セペドニウム、フシヂウム、オイディオデンドロン、セファロスボリウム、スコブラリオブシス、バエシロミセス、ペルチシリウム、トリコテシウム、ブルラリア、モノトスボラ、クラドスボリウム、ヘルミントスボリウム、クリソスボリウム、ロドトルラ、クロエケラ、ゲオトリウム、そして好ましくはフサリウム、アグロバクテリウム、アースロバクテリウム、アルカリゲネス、シゲラ、ペプトコカセアエ、ブソイドモナダセアエ、シトファガ、バクテロイダセアエ、プテリビトリオ、セレノモナス、ジモモノエス、クロモバクテリウム、フラボバクテリウム、ミクロコクス、ペディオコクス、パチルス、ラクトバチリス、ブレビバクテリウム、テルムス、コリネバクテリウム、ヒフォミクロビウム、バクテリジウム、アクリノミセタレス、リゾプス、ミコール、カンディダ、サッカロミセス、ノカルディア、ロドコクス、ステンフィリウム及びトリロバシスの菌、アグロバクテリウム・ラディオバクテリウム、ブソイドモナス・アエロギノサ、ブソイドモナス・フルオレセンス、ブソイドモナス・プティダ、コリネバクテリウム・ニトリロフィルス、コリネバクテリウム・ブソイドデイツテリウム、ノカルディア・ロドクロウス、エシェリヒア・コリー、ノイロスプラ・クラッサ、ラチラス・シルベストリス、ラチラス・オドラツス、ビシア・ピロサ、ストレ

塩化アンモニウムの代用物として1%のグルコース、0.05%のイースト抽出物及び0.5%のアセトニトリルを含む修正されたM9媒体（マニアチスらのモレキュラー・クロウニング、ア・ラボラトリー・マニュアル、CSH, 1982年参照）中で、ニトリラーゼを生産する株第311号（1986年5月にナショナル・コレクション・オブ・インダストリアル・バクテリア（NCIB）にNCIB番号12256で寄託）を培養することにより調製した。発生するバイオマスを3日間37℃で成長させた後収穫し、リン酸緩衝液（0.1M, pH7）で完全に洗浄し、最後に該緩衝液中に懸濁液として保存した。この懸濁液を次の実施例で酵素溶液として使用した。

ラセミ体のロイシンアミノニトリルの溶液を次の方法で調製した。

5.5 mlの水中の塩化アンモニウム(0.032モル)を、室温で2.2 mlの水中の3-メチルブタナール(0.031モル)の溶液に加えた。30分後に、該混合物を0℃まで冷却してシアン化ナトリウム(0.031モル)の溶液を加えた。次いで生成する混合物を1時間0℃で、次いで12時間室温で攪拌した。最後に該溶液をリン酸緩衝液(0.1M, pH7)で希釈してアミノニトリルの最終的な濃度が120mMとなるようにした。

続いて該アミノニトリルの酵素的加水分解を、酵素溶液を0.3 mlのアミノニトリル溶液当たり0.1 ml加え、そして生成する混合物を1時間攪拌し、遠心分離で酵素を除去し、そして最後に生成物を吸収してイオン交換樹脂からそれを分離させることにより行った。このような方法で単離されたアミド

インA4（オランダのラボラトリー・オブ・ミクロバイオロジー（以下LMDとして示す）に番号LM079.2で寄託）、ストレインN-771, N-774 及びN-775（それぞれ日本のファーマンテーション・リサーチ・インスティテュート（以下PRIとして示す）に第4445号、4446号及び4447号として寄託）の株、及びここに参考文献として組み入れられる米国特許明細書第4,001,081号の表Iに述べられている株R332（オランダのセントラルブリュー・フォー・シメルカルチャレス（以下CBSとして示す）、R340（CBS番号495.74）、R341（CBS番号496.74）、A111（CBS番号497.74）、B222（CBS番号498.74）、A112, A13, A141, A142, B211, B212, B221, C211（CBS番号499.74）、R21, R22, R311, R312（CBS番号717.73）及びR331。

所望のアミノ酸アミド又はアミノ酸はそれ自身公知である方法、例えば必要に応じて酸性度を調節した後の沈澱又は蒸発により、反応混合物から単離される。

先行する説明中及び以下の実施例及び請求の範囲中に開示されている特徴は、単独で又は組み合わせられて異なる形態に本発明を現実化するための材料としてもよい。

本発明方法を以下の実施例により更に例示するが、該実施例は本発明を限定するものと考えられるべきではない。これらの実施例はいくつかの好ましい態様を例示する。

実施例1

光学活性L-ロイシンアミドの調製

鏡像異性選択的なアミノニトリルヒドラタゼの調製品を、

は、40%のL-アミドを鏡像異性的に過剰に含んでいた。

実施例2

光学活性なL-ロイシンの調製

ロイシンアミノニトリルの溶液を、実施例1で述べた方法と類似した方法で製造し上記した酵素溶液で処理した。酵素的加水分解の間ときどき、酵素を遠心分離で除去しその後反応混合物のpHを2Mの水酸化ナトリウム溶液を加えて11に調節した。15分後に反応混合物のpHを初期値に調節し、生触媒と混合した。この操作を全反応時間6時間の間に5回行い、その後で薄層クロマトグラフィーで決定したところアミノニトリルのアミノ酸への変換は完了していた。次いで該アミノ酸はイオン交換クロマトグラフィーで単離され、35%鏡像異性的に過剰に含むことが見出された。

実施例3

光学活性なL-バリンアミドの調製

実施例1で述べた方法と類似した方法でイソブチルアルデヒドからL-バリンアミドを調製した。反応混合物中のL-アミドの鏡像異性的過剰度は35%であることが見出された。

実施例4

光学活性なL-バリンの調製

実施例2で述べた方法と類似した方法でイソブチルアルデヒドからL-バリンを調製した。L-アミノ酸の鏡像異性的過剰度は30%であることが見出された。

国際調査報告

International Application No. PCT/DK86/00061

1. CLASSIFICATION BY SUBJECT MATTER IN SEVERAL CLASSIFICATION SYSTEMS (IPC, INDICATE ONE)
 Assigning to International Patent Classification (IPC) or to a Subnational Classification and IPC (4)
 C 12 P 41/00

2. PHASES SEARCHED

3. DOCUMENTS SEARCHED

Classification System	Classification Symbols
IPC	C 07 B 19/02; C 12 N 9/78, /80; C 12 P 13/00-/14, /20-/24, 41/00
US Cl	195: 2, 30, 50; 435: 106-110, 111-116, 128, 129, 227, 228

Documents searched other than Minimum Documentation
 in the extent that such documents are indicated in the fields hereafter

SE, NO, DK, FI classes as above

4. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages **	Relevant to Class No. **
X	FR, A, 2 047 359 (AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE) 22 August 1980	1-3,5,9,10,11
X	Chemical Abstracts, Vol 96 (1982) abstract No 160 701q, Adv Biotechnol 6th, 1980, 3, 227-33 (Fr)	1-3,9,11
A	EP, A, 0 093 782 (YAMADA) 16 November 1983	
A	US, A, 3 940 316 (AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE) 24 February 1976	
A	US, A, 4 001 081 (AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE) 4 January 1977	

* Special categories of cited documents:
 "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular importance
 "X" documents defining the general state of the art which is of particular importance
 "Y" documents which have been double or priority related or which, as cited by the applicant, define the state of the art of other related reasons (as appropriate)
 "Z" documents relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "I" documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention but filed to provide a guide to the state of the art
 "E" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or distinct in view of the disclosure in the cited document
 "S" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or distinct in view of the disclosure in the cited document with one or more other cited documents, each considered being related to a patent subject in the art
 "G" documents included in the state of the art

5. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
1986-09-03	1986-09-09
International Searching Authority	Signature of Authority of Office
Swedish Patent Office	Agnete Thurnerfeldt

Form PCT/ISA (P4) (Section II) dated January 1985

第1頁の続き

⑦発明者 イングボルセン キュエルド

デンマーク, デーコー-3500 ベールレセ, クロステルゴールドス
バイ, 35

⑧発明者 ユデ ビルギツティ

デンマーク, デーコー-2100 コペンハーゲン エー, エステルブ
ロガデ, 33